

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЖУРОВА О.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме: С целью изучения особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ I и II степени мужского пола в зависимости от функции эндотелия выполнен анализ вариабельности сердечного ритма, зарегистрированного в ходе суточного мониторирования ЭКГ. Вариабельность сердечного ритма оценивалась по временным и частотным показателям зарегистрированным в течение суток и на 5-ти минутных ночных отрезках. Выявлено достоверное снижение показателей вариабельности сердечного ритма в группах больных АГ I и II степени с дисфункцией эндотелия. У больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия обнаружено повышение активности симпатических влияний на фоне снижения парасимпатических модуляций вегетативной нервной системы. У больных АГ II степени с дисфункцией эндотелия выявлено возрастание нейрогуморальной регуляции при снижении активности автономного контура регуляции, а так же нарушение баррорефлекторных влияний в ночные часы при сохраненной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в целом за сутки. Выявлены достоверные ассоциации нарушения вазодилатирующей функции эндотелия с НИПД, СНСС, L/Н, ЧСС и ЦЭК. Полученные данные дают возможность выделения этой группы больных для индивидуализированного назначения медикаментозной терапии.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма.

Abstract: The analysis of heart rate variability recorded in the process of daily monitoring of electrocardiogram with the aim of the study peculiarities of heart rate variability regulation in patients with arterial hypertension of I and II degree (males) with the dysfunction of endothelium has been performed.

Heart rate variability (HRV) has been estimated according to the frequency and spectral values recorded within 24 hours and 5- minutes night intervals.

The real reduction of HRV values in the group of patients with arterial hypertension (I and II degree) and endothelial dysfunction has been detected.

In patients with arterial hypertension (I degree) with endothelial dysfunction the elevation of activity of parasympathetic effects on the background of the reduction of parasympathetic modulation of autonomic nervous system have been observed.

In patients with arterial hypertension (II degree) with endothelial dysfunction the growing of neurohumoral regulation in the reduction of activity of autonomic contour of regulation and the changes of baroreflexory influences in night time in

the preservation of activity of sympathetic and parasympathetic parts of autonomic nervous system totally within 24 hours have been detected.

The positive association of the changes of endothelial vasodilation function with NIADP, DRNSP, L/H, HRC and CEC have been detected.

The received data gives the opportunity of the separation of this patients group for individual assignment of medicamentous therapy.

Key words: arterial hypertension, dysfunction of endothelium, HRV, autonomic nervous system, heart rate variability

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет,

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как мультифакторное заболевание, на развитие которого влияют многочисленные причины: генетические, психологические факторы, факторы внешней среды. Большое значение на формирование АГ оказывают и нейрогормональные механизмы: вегетативная нервная система (ВНС), ренин-ангиотензиновая система, а так же нарушение функции эндотелия.

Роль ВНС в патогенезе эссенциальной АГ в настоящее время вызывает огромный интерес и является важной областью изучения данного заболевания [1].

В процессе формирования АГ, особенно на начальных этапах, отмечается развитие дисбаланса регуляторных влияний ВНС, который проявляется, как правило, повышением тонуса симпатического и снижении тонуса парасимпатического отделов ВНС [5,6,7]. Последние исследования подтверждают наличие гиперактивации симпатического отдела ВНС у больных АГ как на уровне симпатических центров головного мозга, так и на мышечном уровне [8]. Значение симпатических влияний на поздних стадиях АГ недостаточно изучено. Однако в литературе имеется достаточное количество работ, в которых приоритетное значение отдается снижению активности парасимпатического отдела нервной системы ВНС у больных АГ [14,15,24].

Одним из пусковых механизмов развития АГ является дисфункция эндотелия (ДЭ) [9]. ДЭ и АГ тесно взаимосвязаны друг с другом, способствуя развитию порочного круга, при котором с одной стороны ДЭ способствует повышению и стабилизации артериального давления (АД), а с другой стороны повышенное АД вызывает грубые нарушения в функционировании эндотелия. При этом основными патогенетическими процессами являются повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензина-II и ускорением распада брадикинина; активацией процессов перекисного окисления; подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной NO - синтазы и снижение синтеза NO [20] и фактора гиперполяризации; увеличением уровня эндотелина-1,

обладающего собственным вазоконстрикторным и пролиферативным действием [21].

Цель: изучить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ I и II степени мужского пола в зависимости от функции эндотелия.

Методы

Исследование было проведено на 104 мужчинах. По уровню клинического АД они были разделены на 3 группы. Первая группа контроля составила 26 здоровых пациента (средний возраст - $44,7 \pm 0,37$ лет), вторая группа – 45 больных АГ I степени (средний возраст – $46,8 \pm 0,21$ лет, $p_1 > 0,05$), третья группа – 33 больных АГ II степени (средний возраст – $53,5 \pm 0,2$ лет, $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Степень АГ и группа риска пациентов определялись при клиническом обследовании больного согласно рекомендаций ВОЗ/МОАГ (1999).

Всем обследуемым проводилось стандартное анкетирование по вопросам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, антропометрические измерения, общеклиническое обследование.

Суточное мониторирование АД регистрировалось аппаратом «ТМ2421» (Япония). Вычислялись среднесуточные показатели САД и ДАД, АДср, НИПС, НИПД, СНСС, СНСД, САД и ДАД в дневные и ночные часы [23].

Суточное мониторирование сердечного ритма и ритмокардиографическое исследование осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «ASTROCARD», (Россия). Среднесуточные, дневные и ночные показатели ЧСС оценивались по данным суточного мониторирования ЭКГ. Расчет показателей ВРС (анализ параметров временной и частотной областей спектра (SDNN, TotP, ULF, VLF, LFn, LF, HFn, HF, L/H, %vlf, %LF, %HF, IC, SNCA, ПОБА, ПОСА) производился после автоматического исключения артефактов и аритмий за сутки и 5-ти минутные ночные интервалы [1].

Функциональное состояние эндотелия исследовали методом веноокклюзионной плетизмографии по изменению пульсового кровотока в сосудах предплечья после проведения пробы с реактивной гиперемией. Измерение пульсового кровотока проводили до и чрез 60 секунд после проведения пробы (эндотелийзависимая вазодилатация, % ЭЗВД) [17]. Пробу проводили по разработанному стандартному протоколу утром, натощак, после 10 минутного отдыха в горизонтальном положении. Критерием отнесение больного в группу с ДЭ был прирост пульсового кровотока менее 16 %.

Подсчет циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови проводили по модифицированному методу J. Hladovec [22].

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием пакета программ EXSEL, STATISTIC 6.0 и SPSS.

Результаты

Выявлены достоверные различия у больных АГ I и II степени в сравнении с группой контроля в среднесуточных показателях САД, ДАД, АДср, НИПС, НИПД и СНСС. Исследуемые группы так же достоверно отличались по САД, ДАД в дневные и ночные часы. Уровень ЧСС за сутки в группе АГ I степени

имел тенденцию к повышению, а в ночные часы был достоверно выше в сравнении с группой контроля, в то время как в группе больных АГ II степени этой тенденции не наблюдалось (Таблица 1).

Таблица 1

Среднесуточные гемодинамические показатели в изучаемых группах

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени М± m	p	АГ II степени М± m	p
САДс, мм.рт.ст	120,6±0,3	133,1±0,1	$P_1 < 0,01$	152,7±0,3	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ДАДс, мм.рт.ст	76,4±0,2	84,3±0,1	$P_1 < 0,01$	96,9±0,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
АД ср, мм.рт.ст	91,0±0,2	99,6±0,1	$P_1 < 0,01$	114,4±0,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ЧССс, уд/мин	69,6±0,3	73,1±0,2	$P_1 < 0,1$	71,9±0,3	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
САДд, мм.рт.ст	123,8±0,3	136,0±0,2	$P_1 < 0,01$	152,6±0,6	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ДАДд, мм.рт.ст	78,4±0,2	85,4±0,1	$P_1 < 0,01$	97,7±0,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ЧССд, уд/мин	77,0±0,3	81,0±0,5	$P_1 > 0,05$	80,8±0,4	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
САДн, мм.рт.ст	109,4±0,3	123,1±0,2	$P_1 < 0,01$	142,0±0,4	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ДАДн, мм.рт.ст	68,6±0,2	76,7±0,1	$P_1 < 0,01$	88,4±0,3	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ЧССн, уд/мин	60,4±0,2	66,3±0,3	$P_1 < 0,01$	63,7±0,4	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
НИПС, мм	0,9±0,2	4,6±0,07	$P_1 < 0,01$	20,8±0,3	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
НИПД, мм	0,5±0,04	2,7±0,04	$P_1 < 0,01$	11,2±0,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
СНСС, %	11,2±0,02	7,7±0,1	$P_1 < 0,05$	8,0±0,2	$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
СНСД, %	11,5±0,2	8,9±0,2	$P_1 > 0,05$	9,1±0,2	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$

Примечание: P_1 – достоверность различий с группой контроля

P_2 – достоверность различий с АГ I степени.

При сравнительной оценке временных суточных показателей ВСР выявлено достоверное снижение SDNN в группе больных АГ I и II степени. Эти изменения указывают на снижение всех влияний со стороны вегетативной нервной системы, что так же подтверждается и частотными параметрами (Таблица 2).

Таблица 2

**Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСП за сутки
в исследуемых группах АГ I и II степени**

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M± m	p	АГ II степени M± m	p
SDNN, мс	156,6±1,3	133,3±0,7	P ₁ < 0,01	135±0,98	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	25663,8± 460,6	18720±184,0	P ₁ < 0,01	20050± 273,49	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
ULF, мс ²	21829± 391,7	15652±163,2	P ₁ < 0,01	17144± 243,5	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2215,9± 49,3	1890,6±18,7	P ₁ > 0,05	1695,1± 33,6	P ₁ < 0,1 P ₂ > 0,05
LFn, н.е.	73,7±0,3	74,5±0,2	P ₁ > 0,05	69,7±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
LF, мс ²	1166,7± 34,2	836,6±13,2	P ₁ < 0,1	692±18,3	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05
HFn, н.е.	26,2±0,3	25,2±0,2	P ₁ > 0,05	29,8±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
HF, мс ²	453,3±18,0	305,9±6,6	P ₁ > 0,05	360±13,1	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
L/H	3,3±0,06	3,6±0,04	P ₁ > 0,05	2,8±0,05	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
%vlf	8,9±0,1	10,1±0,07	P ₁ > 0,05	9,0±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	4,1±0,06	4,7±0,05	P ₁ > 0,05	4,0±0,09	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
%HF	1,6±0,04	1,6±0,03	P ₁ > 0,05	1,9±0,07	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
IC	1,6±0,03	1,87±0,02	P ₁ > 0,05	2,01±0,01	P ₁ < 0,1 P ₂ >0,05
ПОВА	12,0±0,2	9,4±0,1	P ₁ < 0,1	14,1±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
SNCA	0,5±0,01	0,44±0,005	P ₁ > 0,05	0,4±0,01	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
ПОСА	38,2±0,5	38,3±0,3	P ₁ > 0,05	32,0±0,4	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,1

Примечание: P₁– достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени.

При анализе частотных параметров в группе АГ I степени выявлено достоверное снижение TotP и ULF и тенденция к снижению LF, а в группе АГ II степени выявлено достоверное снижение TotP, ULF, LF и тенденцию к

снижению VLF. Вместе с тем между группами АГ I и II степени выявлены достоверные различия в параметрах L/H, а так же тенденция к повышению LFn и снижению HFn и ПОВА которые, по-видимому, могут указывать на повышение активности симпатического отдела ВНС и снижение активности парасимпатического отдела ВНС при АГ I степени, однако они достоверно не отличались от группы контроля.

В связи с высокой лабильностью сердечного ритма в дневные часы представляется целесообразным проводить анализ показателей ВСР и в ночные 5-ти минутные отрезки. Для этих целей был выбран 5-ти минутный интервал в 2 часа ночи.

При анализе временных и частотных параметров ВСР 5-ти минутного отрезка в ночные часы в группе АГ I степени, как и по данным суточного анализа, выявлено снижение SDNN, TotP и его составляющих LF, HF. Вместе с тем в группе АГ I степени отмечено достоверное снижение HFn и %HF, а так же повышение LFn, L/H и ПОСА, что указывает на недостаточное снижение активности симпатического отдела ВНС и недостаточное повышение активности парасимпатического отдела ВНС у этой группы больных в ночные часы в сравнении с группой контроля (Таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка частотных показателей ВСР за 5-минутный ночной интервал в группах АГ I и II степени

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M± m	p	АГ II степени M± m	p
SDNN, мс	66,2±1,4	50,4±0,6	P ₁ < 0,05	58,0±0,2	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	4418,6± 113,2	3044,7±73,3	P ₁ < 0,05	3330,2±50,7	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2128±71,9	1801±62,3	P ₁ > 0,05	2194±38,9	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LFn, н.е.	62,1±0,6	71,4±0,6	P ₁ < 0,05	67,3±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LF, мс ²	1159±27,6	838,2±21,9	P ₁ < 0,05	744±16,4	P ₁ < 0,05 P ₂ >0,05
HFn, н.е.	37,7±0,6	27,8±0,6	P ₁ < 0,05	32,5±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
HF, мс ²	1099±65,8	396±16,9	P ₁ < 0,05	450±11,4	P ₁ < 0,1 P ₂ >0,05
L/H	2,1±0,06	3,6±0,09	P ₁ < 0,01	2,5±0,04	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
%vlf	47,4±0,7	51,3±0,5	P ₁ > 0,05	62,4±0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M± m	p	АГ II степени M± m	p
%LF	29,5±0,4	31,6±0,4	$P_1 > 0,05$	24,4±0,3	$P_1 < 0,1$ $P_2 < 0,01$
%HF	23,1±0,6	14,0±0,3	$P_1 < 0,01$	12,8±0,2	$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
IC	1,2±0,05	1,4±0,02	$P_1 > 0,05$	2,3±0,01	$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
SNCA	0,9±0,03	0,6±0,01	$P_1 > 0,05$	0,4±0,01	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
ПОВА	18,7±0,3	13,2±0,3	$P_1 > 0,05$	13,1±0,2	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
ПОСА	37,5±0,5	47,22±0,7	$P_1 < 0,05$	24,3±0,4	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$

Примечание: P_1 – достоверность различий с группой контроля
 P_2 – достоверность различий с АГ I степени.

В группе АГ II степени, несмотря на то, что достоверного снижения SDNN и TotP не выявлено, однако имеется достоверное снижение мощности LF и тенденция к снижению HF спектра. Так же выявлено достоверное снижение %HF и тенденцию к снижению %LF, а так же повышение %VLF в общей мощности спектра, что может указывать в целом на усиление нейрогормональных влияний на ритм сердца на фоне снижения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Эти изменения подтверждаются также снижением ПОСА и повышением IC. Снижение показателя SNCA в группе АГ II степени указывает на нарушение барорефлекса. Группы АГ I и II степени достоверно различались по показателям L/H, %VLF, %LF, SNCA и ПОСА, что подтверждает вышеприведенные данные.

В результате проведения веноокклюзионной плетизмографии установлено, что в группе больных АГ I и II степени отмечается снижение прироста пульсового кровотока в предплечье в ответ на пробу с реактивной гиперемией. В группе контроля прирост пульсового кровотока составил $29,8 \pm 1,8 \%$, в отличие от группы больных АГ I степени $24,0 \pm 3,8 \%$ ($p > 0,05$) и АГ II $17,8 \pm 4,3 \%$ ($p < 0,01$). Интересно отметить, что не у всех больных АГ I и II степени выявлялось нарушение вазодилатирующей активности сосудов. Так у 61 % больных АГ I степени и у 33 % больных АГ II степени реакция сосудов на кратковременную ишемию оставалась в норме.

Установлено достоверное повышение количества ЦЭК у больных АГ I и II степени в сравнении с группой контроля. Так количество ЦЭК в группе контроля составило $26,1 \pm 1,6$ кл/100мкл, в группе больных АГ I степени - $36,9 \pm 2,9$ кл/100мкл ($p < 0,05$), а в группе больных АГ II степени - $49,5 \pm 17,8$ кл/100мкл ($p < 0,01$).

Больные АГ I и II степени в зависимости от нарушения сосудодвигательной функции сосудов предплечья были разделены на группы с

сохраненной функцией эндотелия (АГ без ДЭ) и нарушением функции эндотелия (АГ с ДЭ). В группе контроля нарушения сосудодвигательной функции выявлено не было.

Внутри групп больных АГ I степени с ДЭ и без ДЭ не имелось достоверных различий в среднесуточных показателях САД, ДАД, АДср, НИПС, НИПД и СНСС которые были достоверно выше по сравнению с группой контроля. Группа АГ II степени с ДЭ имела достоверно выше показатели АДср, НИПС и тенденция к повышению НИПД в сравнении с группой АГ II степени без ДЭ и группой контроля (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка гемодинамических параметров у больных АГ I и II степени с ДЭ и без ДЭ.

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени				АГ II степени			
		ДЭ М±m	p	Без ДЭ М±m	p	ДЭ М±m	p	Без ДЭ М±m	p
САД, мм.рт.с т	120,6± 0,3	133,4± 0,4	P ₁ < 0,01	134,2± 0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	154,2± 0,5	P ₁ < 0,01	150,2± 0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ДАД, мм.рт.с т	76,4±0,2	84,1± 0,3	P ₁ < 0,01	84,6± 0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	100,1± 0,4	P ₁ < 0,01	97,3± 0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05
АД ср, мм.рт.с т	91,0±0,2	99,2± 0,3	P ₁ < 0,01	99,6± 0,24	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	118,7± 0,4	P ₁ < 0,01	110,6 ±0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05
НИПС, мм	0,9±0,2	6,2±0,4	P ₁ < 0,01	4,6± 0,1	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	24,9± 0,7	P ₁ < 0,01	15,9± 0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05
НИПД, мм	0,5±0,04	3,5±0,3	P ₁ < 0,05	2,9± 0,08	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	13,5± 0,3	P ₁ < 0,01	9,3± 0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,1
СНСС, %	11,2± 0,02	6,0±0,6	P ₁ < 0,05	8,7± 0,1	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	5,8± 0,38	P ₁ < 0,05	9,7± 0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
СНСД, %	11,5±0,2	6,3±0,7	P ₁ < 0,1	10,5± 0,2	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05	7,9± 0,3	P ₁ > 0,05	9,5± 0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени				АГ II степени			
		ДЭ М±m	p	Без ДЭ М±m	p	ДЭ М±m	p	Без ДЭ М±m	p
ЧСС, уд/мин	69,6±0,3	75,3± 0,5	P ₁ < 0,05	71,5± 0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1	72,8± 0,6	P ₁ > 0,05	68,8± 0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Примечание: P₁– достоверность различий с группой контроля.

P₂ – достоверность различий внутри группы.

Среднесуточная ЧСС в группе больных АГ I степени с ДЭ достоверно превышала этот показатель группы контроля и имела тенденцию к повышению в сравнении с группой без ДЭ. В группе АГ II степени с ДЭ достоверных отличий ЧСС в сравнении с группой контроля и группой без ДЭ выявлено не было.

Была проведена сравнительная оценка как суточных показателей ВРС так и за 5 минутный ночной интервал в группах АГ I степени с ДЭ и без ДЭ и АГ II степени с ДЭ и без ДЭ.

При анализе суточных показателей ВРС в группе больных АГ I степени с ДЭ отмечается снижение показателя SDNN в сравнении, как с группой контроля, так и с группой АГ I степени без ДЭ. Так же в этой группе выявлено существенное снижение TotP и его составляющих ULF, VLF, LF и HF, что указывает на выраженное снижение влияний со стороны ВНС в этой группе. В то же время в группе АГ I степени с ДЭ выявлено достоверное снижение HF_n, %HF и повышение LF_n и L/H при неизменном процентном вкладе LF в общей мощности спектра, что указывает на абсолютное и относительное снижение активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС, что подтверждается снижением ПОВА. Что касается группы больных с АГ I степени без ДЭ, то у них выявлена только тенденция к снижению SDNN, а так же к снижению TotP и ULF, что может указывать на сохранение вегетативной регуляции сердечного ритма. Группы АГ I степени с ДЭ в сравнении с группой без ДЭ имели достоверные различия в TotP, VLF, HF, LF_n, HF_n, L/H, %HF, ПОВА, которые подтверждают вышеприведенные данные и предоставляет возможность выделения этой группы для дальнейшего индивидуализированного назначения медикаментозной терапии (Таблица 5).

Таблица 5

**Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСР за сутки
в исследуемых группах АГ I степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M±m			
		ДЭ M±m	P	Без ДЭ M±m	P
SDNN, мс	156,6±1,3	134,1±1,8	P ₁ < 0,05	135,2±0,822	P ₁ < 0,1 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	25663,8± 460,6	16030,5± 414,7	P ₁ < 0,01	21179,4± 237,9	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,05
ULF, мс ²	21829± 391,7	13644± 372,7	P ₁ < 0,01	17346± 205,3	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,1
VLF, мс ²	2215,9±49,3	1434,4±40,4	P ₁ < 0,01	2362,4±28,5	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
LFn, н.е.	73,742±0,3	78,7±0,4	P ₁ < 0,05	71,9±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
LF, мс ²	1166,7±34,2	718,2±34,8	P ₁ < 0,05	1045,7±18,7	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
HF _n , н.е.	26,1±0,3	21,2±0,4	P ₁ < 0,05	27,7±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
HF, мс ²	453,3±18,0	207,4±5,7	P ₁ < 0,05	420,7±11,1	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
L/H	3,3±0,06	4,5±0,1	P ₁ < 0,05	3,1±0,05	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
%vlf	8,9±0,1	9,1±0,2	P ₁ > 0,05	10,7±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	4,1±0,06	4,8±0,1	P ₁ > 0,05	4,5±0,05	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%HF	1,6±0,04	1,0±0,03	P ₁ < 0,05	2,0±0,04	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01
IC	1,6±0,01	1,8±0,04	P ₁ > 0,05	1,9±0,02	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ПОВА	12,0±0,2	7,4±0,1	P ₁ < 0,05	11,0±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01
SNCA	0,5±0,01	0,48±0,013	P ₁ > 0,05	0,43±0,005	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ПОСА	39,7±0,5	42,2±1,083	P ₁ > 0,05	36,4±0,342	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени с ДЭ.

При изучении ночного 5-ти минутного участка были получены результаты, которые так же указывают на достоверное снижение ВРС у больных АГ I степени с ДЭ (SDNN, TotP, LF, HF). У них выявлено так же

снижение HFn, %HF, ПОВА и повышение L/H, LFn и ПОСА, что еще раз подтверждает вывод о повышении активности симпатического отдела ВНС на фоне относительного и абсолютного снижения активности парасимпатического отдела ВНС в этой группе. В группе больных АГ I степени без ДЭ выявлена лишь тенденция к снижению HF, %HF, а так же к повышению отношения L/H и ПОСА, Группа АГ I степени с ДЭ в сравнении с группой без ДЭ имела достоверное снижение HF, HFn, %HF и ПОВА, что подтверждает вышеприведенные данные о снижении активности парасимпатического отдела ВНС (Таблица 6).

Таблица 6

**Сравнительная оценка частотных показателей ВСР за 5-ти минутный
участок
в исследуемых группах АГ I степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M±m			
		ДЭ M±m	P	Без ДЭ M±m	P
SDNN, мс	66,2±1,4	49,3±0,9	P ₁ < 0,05	51,2±0,2	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	4418,6± 113,2	2536,8±86,6	P ₁ < 0,05	3368,7±80,8	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2128±71,9	1545±75,38	P ₁ > 0,05	1965±66,4	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LFn, н.е.	62,03±0,6	75,9±0,5	P ₁ < 0,01	68,5±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
LF, мс ²	1159±27,6	743,3±20,8	P ₁ < 0,05	897,4±25,23	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HFn, н.е.	37,7±0,6	23±0,54	P ₁ < 0,05	31,1±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
HF, мс ²	1099±65,8	222±6,1	P ₁ < 0, 05	505±19,8	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,01
L/H	2,08±0,06	4,3±0,12	P ₁ < 0,01	3,2±0,09	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,1
%vlf	47,4±0,7	54,8±0,6	P ₁ > 0,05	50,8±0,5	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
%LF	29,5±0,4	34,2±0,6	P ₁ > 0,05	31,7±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
%HF	23,1±0,6	10,6±0,3	P ₁ < 0,05	16,9±0,4	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,05
IC	1,2±0,05	1,7±0,05	P ₁ < 0,05	1,6±0,05	P ₁ < 0,1 P ₂ >0,05
SNCA	0,9±0,03	0,60±0,01	P ₁ < 0,1	0,67±0,01	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
ПОВА	18,7±0,3	10,03±0,2	P ₁ < 0, 05	15,3±0,4	P ₁ >0,05 P ₂ < 0,05

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M±m			
		ДЭ M±m	P	Без ДЭ M±m	P
ПОСА	37,5±0,5	50,7±1,02	P ₁ < 0, 05	45,05±0,7	P ₁ < 0,1 P ₂ >0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени с ДЭ.

В группе АГ II с ДЭ выявлено достоверное снижение SDNN, а так же абсолютных значений общего спектра и его составляющих: TP, ULF, VLF и LF, что подтверждает снижение общего тонуса ВНС. Следует отметить отсутствие достоверных различий в показателях ВСР отражающих тонус как парасимпатического отдела ВНС (HF, HF_n, %HF, L/H) так и симпатического отдела ВНС (LF, LF_n, %LF, L/H), что указывает на смещение симпатовагального баланса в сторону повышения парасимпатических влияний при снижении симпатических модуляций. В группе АГ II степени без ДЭ выявлено достоверное снижение LF, %LF и ПОСА, что так же дает возможность констатировать более низкий уровень активности симпатического отдела ВНС в этой группе.

Достоверные различия в группах АГ II степени с ДЭ и без ДЭ, выявленные в показателях TP, ULF, %LF, ПОВА и ПОСА указывают на выраженное снижение регуляторных влияний со стороны ВНС при более высоком уровне активности симпатического отдела в группе АГ II степени с ДЭ (Таблица 7).

Таблица 7

Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСР за сутки в исследуемых группах АГ II степени с ДЭ и без ДЭ

Показатель	Контроль M±m	АГ II степени M±m			
		ДЭ M±m	P	Без ДЭ M±m	P
SDNN, мс	156,6±1,3	133±1,6	P ₁ < 0,01	144±1,79	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
TotP, мс ²	25663,8± 460,6	16139± 267,5	P ₁ < 0,01	21903± 440,5	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
ULF, мс ²	21829± 391,7	14332± 314,1	P ₁ < 0,01	19392± 412,9	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
VLF, мс ²	2215,9± 49,3	1559±51,8	P ₁ < 0,05	1897±61,6	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LF _n , н.е.	73,7±0,3	70,2±0,6	P ₁ > 0,05	70,6±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LF, мс ²	1166,7± 34,2	732,6±30,1	P ₁ < 0,05	580,6±15,3	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
HF _n , н.е.	26,1±0,3	29,4±0,7	P ₁ > 0,05	29,1±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Показатель	Контроль M±m	АГ II степени M±m			
		ДЭ M±m	p	Без ДЭ M±m	p
HF, мс ²	453,3±18,0	369±22,9	P ₁ > 0,05	291±11,8	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
L/H	3,3±0,06	2,97±0,09	P ₁ > 0,05	2,7±0,08	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%vlf	8,9±0,1	8,9±0,1	P ₁ > 0,05	8,04±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	4,1±0,06	4,5±0,1	P ₁ > 0,05	2,8±0,09	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
%HF	1,6±0,04	2,05±0,1	P ₁ > 0,05	1,41±0,08	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
IC	1,6±0,01	1,93±0,05	P ₁ > 0,05	2,1±0,04	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
ПОВА	12,0±0,2	13,7±0,6	P ₁ < 0,1	10,3±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
SNCA	0,5±0,01	0,4±0,01	P ₁ > 0,05	0,32±0,006	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
ПОСА	39,7±0,5	37,4±0,8	P ₁ > 0,05	27,5±0,5	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ II степени с ДЭ.

Анализ ночного 5-ти минутного участка у больных АГ II степени с ДЭ выявил достоверное снижение TotP, LF, HF, %HF, IC, ПОСА, ПОВА, SNCA и тенденцию к снижению %LF и IC, а так же повышение %VLF в общем спектре, что вероятно говорит о снижении как абсолютной так и относительной активности как симпатического так и парасимпатического отделов ВНС, и преобладании нейрогуморальных механизмов регуляции сердечного ритма с нарушением барорефлекторных влияний. В группе АГ II степени без ДЭ выявлено достоверное снижение только HF и SNCA. Достоверные различия в изучаемых группах имели показатели %LF, %VLF, ПОВА и ПОСА. Выявленное, более выраженное снижение активности симпатического отдела ВНС в ночные часы вероятно связано с преобладанием нейрогуморальной регуляции в это время (Таблица 8).

**Сравнительная оценка частотных показателей ВСР за 5-минутный
участок
в исследуемых группах АГ II степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ II степени M±m			
		ДЭ M±m	p	Без ДЭ M±m	p
SDNN, мс	66,2±1,4	58,0±0,7	P ₁ < 0,1	59,2±0,9	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	4418,6± 113,2	2965,6±83,5	P ₁ <0,05	3660± 113,5	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2128±71,9	2248±58,7	P ₁ > 0,05	2119±96,1	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LFn, н.е.	62,03±0,6	68,5±0,7	P ₁ < 0,1	63,7±1,0	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LF, мс ²	1159±27,6	629±27,9	P ₁ <0,05	900,2± 32,8	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HF _n , н.е.	37,7±0,6	31,2±0,7	P ₁ > 0,05	36,1±0,9	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HF, мс ²	1099±65,8	444±21	P ₁ <0,05	458,3± 21,9	P ₁ <0,05 P ₂ > 0,05
L/H	2,08±0,06	2,4±0,08	P ₁ > 0,05	2,5±0,07	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%vlf	47,4±0,7	68,7±0,6	P ₁ <0,01	53,7±1,0	P ₁ <0,1 P ₂ <0,05
%LF	29,5±0,4	19,0±0,5	P ₁ <0,1	31,8±0,7	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05
%HF	23,1±0,6	11,7±0,5	P ₁ <0,05	14,3±0,5	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
IC	1,2±0,05	2,4±0,09	P ₁ <0,01	1,4±0,06	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05
SNCA	0,9±0,03	0,4±0,01	P ₁ <0,05	0,4±0,02	P ₁ <0,05 P ₂ > 0,05
ПОВА	18,7±0,3	10,3±0,2	P ₁ <0,05	16,9±0,5	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05
ПОАС	37,5±0,5	17,2±0,4	P ₁ <0,05	33,9±1,01	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ II степени с ДЭ.

Результаты построения логит-модели

Построить модель нарушения вазодилатирующей функции эндотелия у больных АГ с достаточными характеристиками специфичности и чувствительности удалось при использовании параметров суточного

мониторирования АД (НИПД и СНСС), параметра ВСР (L/H), ЧСС и ЦЭК (Таблица 9).

Таблица 9

**Логит-модель зависимости нарушения вазодилатирующей функции
эндотелия
от параметров суточного мониторинга АД (НИПД и СНСС),
соотношения L/H, ЧСС и ЦЭК**

Показатель	beta±SE	p
B_0	-8,628±2,504	0,001
НИПД	0,129±0,063	0,039
СНСС	-0,103±0,046	0,026
L/H	0,404±0,173	0,019
ЧСС	0,067±0,031	0,033
ЦЭК	0,054±0,027	0,044

Примечание: B_0 – регрессионный коэффициент; НИПД- нормированный индекс площади ДАД; СНСС – степень ночного снижения САД; ЦЭК- циркулирующие эндотелиальные клетки.

Параметры логит-модели: $\chi^2 = 36,7$ $p < 0,0001$. Наиболее значимыми показателями явились L/H, СНСС, ЧСС. Специфичность модели составила 87,6%, чувствительность - 60,6%.

Обсуждение

В настоящее время имеется достаточное количество исследований по изучению как состояния эндотелия [3,9], так функционального состояния регуляторных систем и прежде всего вегетативной нервной системы [8] у больных АГ. Ответ что является первичным, а что вторичным в развитии АГ, очевидно будет получен при проведении длительных проспективных исследований среди лиц с нормальным АД. Однако и изучению взаимосвязи состояния эндотелия и вариабельности сердечного ритма не уделяется достаточного внимания, хотя информация, которую можно получить о состоянии регуляторных систем, перешла уже в сферу клинического интереса и стала важной областью научных исследований [5].

Частота и ритмичность сердечных сокращений в значительной степени находится под воздействием вегетативной нервной системы [25] и может рассматриваться как ранний прогностический фактор отклонений возникающих в регуляторных системах, предшествующих гемодинамическим и метаболическим нарушениям при развитии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [12]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано, что возрастание ЧСС, приводит к возрастанию сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2].

Полученные нами данные о тенденции к повышению ЧСС у больных АГ I степени и ее достоверное повышение в группе с ДЭ свидетельствует о дисбалансе вегетативной регуляции с преобладанием по-видимому симпатического влияния на начальных стадиях формирования АГ, прежде

всего у лиц с ДЭ. В то же время более низкие уровни ЧСС у больных АГ II степени, возможно, свидетельствуют об изменении в регуляции сердечного ритма и включении других регуляторных систем.

Несмотря на то, что физиологическая интерпретация параметров ВСР до сих пор вызывает дискуссии [1] изучение только такого интегрального параметра как ЧСС не дает полного представления о функциональном состоянии регуляторных систем и поэтому в последнее время все чаще используются параметры ВСР [7,8,13].

Преобладает точка зрения, согласно которой мощность спектра LF свидетельствует о выраженности симпатического влияния, прежде всего через регуляцию сосудистого тонуса вазомоторного центра продолговатого мозга, спектра HF характеризует активность блуждающего нерва, а спектра VLF обусловлена состоянием нейрогуморального (прежде всего гипоталамических структур) и метаболического уровней регуляции [1].

Непосредственное снижение показателей ВСР, а так же нарушение взаимосвязи влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС повышают риск сердечно-сосудистых осложнений [18].

Выше приведенные нами данные указывают на снижение абсолютных значений TP, HF, LF, VLF у больных АГ. Наиболее выраженные эти изменения были в группах больных АГ с ДЭ, что указывает на более неблагоприятное течение АГ у данной категории больных [13].

Выявленное достоверное снижение HF_n, %HF и повышение LF_n и L/H при неизменном процентном вкладе %LF в общей мощности спектра, говорит об абсолютном и относительное снижение активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС, которое так же наиболее выражено в группе АГ I степени с ДЭ.

В современной литературе стали появляться работы, в которых наряду с повышением активности симпатического отдела ВНС у больных АГ большое внимание уделяется и снижению активности парасимпатического отдела ВНС в патогенезе АГ. Так в работах Liao D.P. и соавт. отмечено, что уменьшение парасимпатической активности ассоциируется с повышением риска развития АГ [25,14]. Так же имеются данные о повышении смертности с утратой вагусного влияния на сердце [15].

Особое внимание следует уделить тому факту, что у больных АГ II степени с ДЭ тонус симпатки (LF, LF_n, %LF, LF/HF) снижается и становится близким к показателям группы контроля. Повышение %VLF и IC указывают на возрастающее влияние нейрогуморальной регуляции и прежде всего, по-видимому ренин-ангиотензиновой системы [16], которой уделяется большое значение в формировании нарушений вазодилатирующей функции эндотелия [9,20].

При этом нами впервые выявлены достоверные ассоциации нарушения вазодилатирующей функции эндотелия не только с гемодинамическими параметрами, но с ЧСС и параметрами вариабельности ритма сердца.

Обнаруженные нами более выраженные изменения параметров ВСР в зависимости от состояния эндотелия, а не от уровня артериального давления, дают основания к разработке индивидуализированного подхода к лечению АГ не только в зависимости от степени АГ, но и от функционального состояния эндотелия и вегетативно регуляции сердечного ритма.

Заключение

1. У больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия наблюдается более высокий уровень ЧСС, который составил $75,3 \pm 0,5$ уд/мин ($P < 0,05$) в отличие от контрольной группы и АГ I без ДЭ ($69,6 \pm 0,3$ уд/мин и $71,5 \pm 0,3$ уд/мин, соответственно), в то время как у лиц с АГ II степени достоверных изменений выявлено не было, что указывает на более высокий уровень симпатической активности у лиц АГ I степени с ДЭ.

2. АГ I и II степени с дисфункцией эндотелия сопровождается снижением SDNN, а так же общей мощности спектра (TotP) и ее составляющих ULF, LF и HF, менее выраженным в ночные часы и особенно у больных АГ II степени, что в целом говорит о снижении вариабельности сердечного ритма.

3. У больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия выявлено повышение LFn ($P < 0,05$) и L/H ($P < 0,05$) при снижении HFn ($P < 0,05$), %HF ($P < 0,05$) и ПОВА ($P < 0,05$), а в ночные часы повышение ПОСА ($P < 0,05$) и IC ($P < 0,05$), что может указывать на повышение активности симпатического отдела ВНС на фоне снижения активности парасимпатического отдела ВНС.

4. У больных АГ II степени с дисфункцией эндотелия в ночные часы выявлено повышение %vlf ($P < 0,05$), IC ($P < 0,05$) и снижение %HF ($P < 0,05$), ПОВА ($P < 0,05$), ПОСА ($P < 0,05$) и SNCA ($P < 0,05$) при отсутствии достоверных изменений в течение суток, что может указывать на возрастание нейрогуморальной способа регуляции при снижении активности автономного контура регуляции и нарушении баррорефлекторных влияний прежде всего в ночные часы при сохраненной симпатической и парасимпатической активности отделов ВНС в течение суток.

5. У больных АГ I и II степени выявлены по данным многофакторного анализа достоверные ассоциации нарушения вазодилатирующей функции эндотелия с гемодинамическими параметрами (НИПД, $P < 0,05$, СНСС, $P < 0,05$), параметрами ВСР (L/H $P < 0,05$), ЧСС ($P < 0,05$) и ЦЭК ($P < 0,05$).

Литература

1. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ Heart J. – 1996. – N 17. – P. 354-381.

2. Goldberg, R. J. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women / R. J. Goldberg, M. Larson, D. Levy // Arch. Intern. – Med. – 1996. – Vol. 156. P. 505-510. Kannel WB. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study// J Hypertensio. – 1991. – Vol.9. – Suppl. – P. 13-9.

- 3.. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapdl differ in their central nervous effects in humans / I. Derad [et al.] // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14, N. 11. – P. 1309-1315.
- 4.Julius, S. Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulinresistance, and coronary risk / S. Julius, T. Gudbrandsson // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Suppl. 8. – S40-8.
- 5.Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents / G. Noll [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 866-869.
- 6.Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings / E. A. Anderson [et al.] // Hypertension. – 1989. – Vol. 14. – P. 177-183.
- 7.Philipp, T. Sympathetic nervous system and blood-pressure control in essential hypertension. / T. Philipp, A. Distler, U. Cordes // Lancet. – 1978. – Vol. 2. – P. 959-963.
- 8.Grassi, G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension // Hypertension. – 1998. – Vol. 16. – P.1979-1987.
- 9.The pivotal role of endothelium in hypertension / S. Taddei [et al.] // Medicographia. Issue. – 1999. – Vol. 59, N 21. – Pt. 1. – P. 22-9.
10. Levy, M. N. Handbook of physiology / M. N. Levy, P. J. Martin // Cardiovascular system / ed. R. M. Berne. – The heart. Bethesda MD: American Physiological Society, 1979. – Vol. 1. – P. 581 – 620.
11. Ватанабе, А. Физиология и патофизиология сердца / А. Ватанабе, Дж. Линдемманн; под ред. Н. Сперелакис. – М.: Медицина, 1990. – С. 124-168.
12. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapdl differ in their central nervous effects in humans / I. Derad [et al.] // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14, N. 11. – P. 1309-1315.
13. Кулюцин, А. В. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 ст. / А. В. Кулюцин, В. А. Буданова, Т. А. Климашевич // Окружающая среда и здоровье: сборник статей III Всерос. науч.-практич. конф. – Пенза: РИО ПГСХА, 2006. – С. 36-39.
14. Кирячков, Ю. Ю. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение / Ю. Ю. Кирячков, Я. М. Хмелевский, Е. В. Воронцова // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 2. – С. 56-62.
15. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / M. M. Wolf [et al.] // Med. J. Australia. – 1978. – N 2. –P. 52-53.
16. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. – Москва, 1997. – 400 с
17. Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses to Drugs and Mediators / B. Nigel [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 918-923.
18. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соловьев. – М.: Изд-во "СтарКо", 1998. – 200 с.

19. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension / G. Parati [et al.]; eds. M. Malik, A. J. Camm // Heart rate variability. – Armonk: Futura. – 1995. – P. 465-478.
20. Scholkens, B. A. ACE Inhibitors, Endotelial Function and Attherosclerosis / B. A. Scholkens, T. Unger // Amsterdam Media Medica Publications. – 1993. – March.
21. Comarisonof the effect of endothelin on microvessels and macrovessels in Goldblatt II and deoxycorticosterone acetet-salt hypertensive rats / M. N. de Carvalho [et al.] // Hypertension. – 1990. – Vol. 15, N 2. P. 168-171.
22. Hladovec, J. Circulating endothelial cell as a sing of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bogemoslov. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.
23. Mancia, G. Clinical use of ambulatory blood pressure / G. Mancia // Am. J. Hypert. – 1989. – Vol. 2. – P. 505-545.
24. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension / D. Liao [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1996. – Vol. 9. – P. 1147-1156.
25. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction a comparison of different data processing methods / M. Malik [et al.] // Med. Biol. Eng. Comput. – 1989. – Vol. 27. – P. 603-11.